

# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Inmunoterapia de la Miastenia Gravis. Situación actual y  
perspectivas futuras.

Autora:  
Ana García Troyano

Director:  
Dr. Francisco Manuel Marco de la Calle

Murcia, mayo de 2026







# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Inmunoterapia de la Miastenia Gravis. Situación actual y  
perspectivas futuras.

Autora:  
Ana García Troyano

Director:  
Dr. Francisco Manuel Marco de la Calle

Murcia, mayo de 2026





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: García Troyano	Nombre: Ana
DNI: 77374889-Z	Grado: Grado en Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Inmunoterapia de la Miastenia Gravis. Situación actual y perspectivas futuras.	

El Dr Francisco Manuel Marco de la Calle tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V, B,º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 19 de mayo de 2026.

Fdo.:



## **AGRADECIMIENTOS.**

Quiero agradecer a mi tutor, Francisco, por su orientación, dedicación y apoyo, así como por compartir sus conocimientos durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Agradezco a mi familia, amigos y compañeros su apoyo constante a lo largo de esta etapa.

Por último, agradecer a la universidad, la formación recibida, no solo en el ámbito académico sino también en el humano y profesional.

## **ABREVIATURAS.**

**AChR:** Receptor de acetilcolina (*Acetylcholine Receptor*).

**BCMA:** Antígeno de maduración de células B (*B-Cell Maturation Antigen*).

**CAR-T:** Células T con receptores quiméricos de antígenos (*Chimeric Antigen Receptor of T-cells*).

**CBA:** Ensayos serológicos basados en células fijadas o viables (*Cell-Based Assays*).

**CEIM:** Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos.

**FcRn:** Receptor neonatal para la Fc.

**IGIV:** Inmunoglobulina intravenosa.

**JCR:** Revista (*Journal Citation Reports*).

**LMP:** Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**LRP4:** Proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad.

**MAC:** Complejo de ataque a la membrana.

**MG:** Miastenia gravis.

**MG-ADL:** Escala de actividades de la vida diaria en miastenia gravis.

**MGC:** Escala compuesta de miastenia gravis.

**MGg:** Miastenia gravis generalizada.

**MuSK:** Tirosina quinasa músculo-específica.

**PRISMA:** Elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*).

**QMG:** Escala cuantitativa de miastenia gravis.

**RGPD:** Reglamento General de Protección de Datos.

**WOS:** *Web of Science*.



## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>16</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>18</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>20</b>
1.1 Concepto y relevancia clínica de la Miastenia Gravis.....	20
1.2 Bases inmunopatogénicas de la enfermedad.....	20
1.2.1 Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.....	20
1.2.2 Anticuerpos contra MuSK y otros subtipos.....	21
1.3 Evolución histórica del tratamiento inmunológico.....	21
1.4 Fundamentación biológica de la inmunoterapia dirigida.....	22
1.5 Justificación del estudio.....	22
<b>2.OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>24</b>
3.1 Diseño del estudio.....	24
3.2 Pregunta de investigación.....	24
3.3 Estrategia de búsqueda y fuentes de información.....	24
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	25
3.4.1 Criterios de inclusión:.....	25
3.4.2. Criterios de exclusión:.....	25
3.5 Proceso de selección y extracción de datos.....	26
3.6 Materiales.....	26
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 Tratamiento Inmunosupresor clásico y sus limitaciones.....	27
4.1.1 Pilares convencionales.....	27
4.1.2. El problema de la refractariedad.....	28
4.1.3 Terapias de rescate tradicionales.....	28
4.2 Terapias biológicas dirigidas.....	29
4.2.1 Terapias Anti-CD20.....	29
4.2.2 Inhibidores del receptor Fc neonatal.....	29
4.2.3 Inhibidores del Complemento.....	30



4.3 Situaciones especiales y perfil de seguridad.....	30
4.3.1 Manejo según perfil serológico.....	30
4.3.2 Seguridad: Riesgos específicos y manejo en el embarazo.....	31
4.4 Terapias celulares.....	32
4.4.1 Células CAR-T dirigidas a BCMA.....	32
4.4.2 Reajuste inmunológico y durabilidad.....	33
<b>5.DISCUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
5.1 Limitaciones del estudio.....	37
<b>6.CONCLUSIONES.....</b>	<b>38</b>
<b>7 .PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>39</b>
7.1 ESTUDIO PRECI-MG: COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TEMPRANA ENTRE INHIBIDORES DEL FcRn Y anti-CD20 EN MIASTENIA GRAVIS REFRACTARIA.....	39
7.2. Justificación.....	39
7.3 Hipótesis.....	39
7.4 Objetivos.....	39
7.5 Metodología de estudio.....	40
7.6 Consideraciones éticas.....	40
<b>8 BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>41</b>
<b>9.TABLAS GRÁFICOS Y FIGURAS.....</b>	<b>43</b>





## RESUMEN.

**Introducción:** La presente revisión sistemática analiza el cambio de paradigma en el manejo terapéutico de la miastenia gravis (MG). Esta enfermedad ha evolucionado desde una estrategia de inmunosupresión inespecífica hacia un modelo de medicina de precisión altamente selectiva.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática cualitativa siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020. Mediante la aplicación del formato PICO, se seleccionaron 19 fuentes de alto impacto publicadas entre 2017 y 2026 en bases de datos biomédicas especializadas.

**Resultados:** Los hallazgos revelan que la estratificación de los pacientes según su perfil de autoanticuerpos es el factor determinante para el éxito terapéutico. Se evidencia una superioridad crítica en el tiempo de inicio de acción de los nuevos inhibidores del complemento, como el ravulizumab, y de los antagonistas del receptor Fc neonatal (FcRn), como el efgartigimod; estas moléculas logran mejoras funcionales significativas en menos de dos semanas. Asimismo, se destaca el papel del rituximab como terapia de elección temprana en el fenotipo MuSK+. En la vanguardia terapéutica, la terapia celular con células CAR-T dirigidas al antígeno de maduración de células B (BCMA), específicamente Descartes-08, emerge como una estrategia disruptiva capaz de inducir un reajuste inmunológico y remisiones clínicas duraderas en pacientes refractarios, sin requerir linfodepleción previa.

**Conclusiones:** Aunque la relación coste-efectividad representa un desafío para los sistemas sanitarios, el impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes justifica su implementación clínica. La compensación económica derivada de la prevención de crisis miasténicas y estancias en la unidad de cuidados intensivos (UCI) consolida un nuevo estándar de atención centrado en la inmunomodulación finita y en estrategias de ahorro de glucocorticoides.

**Palabras clave:** “Miastenia gravis”, “Inmunoterapia”, “Efgartigimod”, “Ravulizumab”, “CAR-T”, “Medicina de Precisión”.



## **ABSTRACT.**

**Background:** This systematic review analyzes the paradigm shift in the therapeutic management of Myasthenia Gravis (MG), which has evolved from non-specific immunosuppression toward highly selective precision medicine.

**Methods:** A qualitative systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 statement. Utilizing the PICO framework, 19 high-impact sources published between 2017 and 2026 were selected from specialized biomedical databases.

**Results:** The findings reveal that patient stratification based on autoantibody profiles is the critical determinant for therapeutic success. A pivotal superiority was observed in the onset of action of novel complement inhibitors, such as ravulizumab, and neonatal Fc receptor (FcRn) antagonists, such as efgartigimod; these molecules achieve significant functional improvements in less than two weeks. Furthermore, rituximab is established as the preferred early-line therapy for the MuSK+ phenotype. At the therapeutic vanguard, B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T cell therapy (Descartes-08) emerges as a disruptive strategy induce immunological resetting and durable clinical remissions in refractory patients without requiring prior lymphodepletion.

**Conclusions:** Although cost-effectiveness poses a challenge for healthcare systems, the positive impact on patient quality of life justifies its clinical implementation. The economic offset derived from preventing myasthenic crises and intensive care unit (ICU) admissions consolidates a new standard of care centered on finite immunomodulation and glucocorticoid-sparing strategies.

**Keywords:** “Myasthenia Gravis”, “Immunotherapy”, “Efgartigimod”, “Ravulizumab”, “CAR-T cell therapy”, “Precision Medicine”.



## **1. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1 Concepto y relevancia clínica de la miastenia gravis.**

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica de la unión neuromuscular caracterizada por debilidad muscular fluctuante y fatigabilidad, que afecta principalmente a la musculatura ocular, bulbar, axial, y respiratoria (1).

Constituye el trastorno más frecuente de la transmisión neuromuscular y puede presentarse en cualquier edad, con un patrón bimodal de incidencia (1).

La debilidad característica de la enfermedad empeora con la actividad y mejora con el reposo, reflejando un defecto en la transmisión sináptica a nivel postsináptico (1). Aunque la mortalidad asociada ha disminuido notablemente gracias a los avances terapéuticos, la enfermedad continúa asociándose a una importante carga funcional, riesgo de crisis miasténica y de deterioro de la calidad de vida (2).

El desarrollo progresivo de terapias inmunomoduladoras y, más recientemente, de tratamientos biológicos dirigidos, ha transformado el abordaje clínico de la enfermedad, convirtiendo a la MG en un modelo paradigmático de medicina inmunológica aplicada (2).

### **1.2 Bases inmunopatogénicas de la enfermedad.**

La MG es una enfermedad mediada fundamentalmente por autoanticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (1).

#### **1.2.1 Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.**

En aproximadamente el 80-90 % de los pacientes con MG generalizada se detectan anticuerpos frente al receptor de acetilcolina (AChR) (1). Estos anticuerpos, predominantemente de subclases IgG1 e IgG3, ejercen su efecto patogénico a través de tres mecanismos principales (1):

- Bloqueo funcional del receptor.
- Entrecruzamiento e internalización acelerada del AChR.
- Activación del complemento con daño estructural de la membrana postsináptica.

La activación de la cascada del complemento, con la formación del complejo de ataque a membrana, constituye un mecanismo central en el daño de la placa motora, lo que ha proporcionado una base fisiopatológica sólida para el desarrollo de terapias inhibitoras del complemento (1,2).

### **1.2.2 Anticuerpos contra MuSK y otros subtipos.**

Un subgrupo de pacientes presenta anticuerpos frente a la tirosina quinasa músculo-específica (MuSK), proteína esencial en la organización y mantenimiento de la unión neuromuscular (1). A diferencia de los anticuerpos anti-AChR, los anti-MuSK pertenecen mayoritariamente a la subclase IgG4, que no activa eficazmente el complemento.

Además de los anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK, se han identificado dianas menos frecuentes como la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4) y la agrina, esenciales en la organización de la placa motora. Asimismo, existe un subgrupo de pacientes seronegativos en los que no se detectan anticuerpos mediante técnicas convencionales. Esta heterogeneidad inmunológica demuestra que la MG no constituye una entidad uniforme, sino un espectro de subtipos con mecanismos fisiopatológicos diferenciados, lo que conlleva implicaciones terapéuticas relevantes (1,2,3).

Estos mecanismos quedan reflejados en la Figura 1.

### **1.3 Evolución histórica del tratamiento inmunológico.**

El tratamiento de la MG ha evolucionado desde terapias sintomáticas, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, hasta estrategias inmunosupresoras inespecíficas (2).

Los corticoides constituyen la piedra angular del tratamiento inmunomodulador inicial, mientras que fármacos como azatioprina, micofenolato de mofetilo o tacrolimus se utilizan como agentes ahorradores de esteroides o en tratamiento de mantenimiento (2,4). Sin embargo, estas terapias presentan limitaciones importantes:

- Inicio de acción lento.
- Variabilidad en la respuesta clínica.
- Efectos adversos significativos a largo plazo (4).

En pacientes con enfermedad refractaria, tradicionalmente se han empleado terapias de rescate como inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis, especialmente en situaciones de crisis miasténica (2).

#### **1.4 Fundamentación biológica de la inmunoterapia dirigida.**

El mayor conocimiento de los mecanismos inmunológicos implicados en la MG ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas específicas del proceso autoinmune (1,2). Entre las estrategias actuales destacan:

- Depleción de linfocitos B mediante anticuerpos anti-CD20.
- Bloqueo del receptor neonatal Fc (FcRN), reduciendo la recirculación y vida media de las inmunoglobulinas IgG patogénicas (2,4,5).
- Inhibición del complemento, dirigida a bloquear la activación terminal mediada por C5 (6).

Estas terapias han demostrado una gran eficacia clínica en ensayos recientes, particularmente en pacientes con MG generalizada anti-AChR positiva y en casos refractarios (2,4). Su desarrollo representa un cambio de paradigma al permitir una inmunomodulación más selectiva, potencialmente con menor toxicidad sistémica que la inmunosupresión convencional (2,7).

Nuevas estrategias exploran la modulación de la cascada terminal del complemento mediante inhibidores de moléculas pequeñas y, el uso de células CAR-T diseñadas para eliminar específicamente los linfocitos B autorreactivos.

#### **1.5 Justificación del estudio.**

A pesar de los avances, persisten interrogantes clínicos y científicos muy relevantes, como el posicionamiento de estas terapias como primera línea del tratamiento desplazando a los inmunosupresores clásicos, la identificación de biomarcadores que dirijan su uso, y sobre todo, su impacto real en términos de coste-efectividad y sostenibilidad sanitaria (2,4,7).

## 2.OBJETIVOS

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es analizar la situación actual y las perspectivas de futuro de la inmunoterapia dirigida en la MG, evaluando su impacto clínico frente a los tratamientos inmunosupresores convencionales. Para alcanzar el objetivo general se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las bases inmunopatogénicas de la MG que justifican el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas (sistema del complemento, receptor neonatal Fc y linfocitos B).
2. Revisar la evidencia clínica actual sobre la eficacia y seguridad de los fármacos de última generación, tales como los inhibidores del complemento (Eculizumab, Ravulizumab) y de los inhibidores del FcRn (efgartigimod, Rozanolixizumab).
3. Comparar el perfil riesgo-beneficio de las nuevas terapias biológicas frente a la inmunosupresión inespecífica clásica (corticoides y fármacos ahorradores de esteroides).
4. Identificar los desafíos actuales en el manejo de la enfermedad, tales como el coste-efectividad de los nuevos tratamientos, la medicina personalizada y el manejo de subtipos específicos (anti-MuSK y seronegativos).
5. Explorar las líneas de investigación más disruptivas, específicamente el potencial de las terapias con células CAR-T y los nuevos moduladores de células plasmáticas.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **3.1 Diseño del estudio.**

Se ha realizado una revisión sistemática cualitativa de la literatura siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Este diseño permite sintetizar de manera estructurada la evidencia científica más reciente (2017-2026) sobre el cambio de paradigma en el tratamiento de la MG, integrando desde los consensos internacionales clásicos hasta las terapias génicas y celulares de vanguardia.

#### **3.2 Pregunta de investigación.**

Para orientar la búsqueda y selección de la información, se formuló la siguiente pregunta clínica bajo el formato PICO, siguiendo los criterios de calidad metodológica establecidos por Luijendijk (8): *“¿Cuál es la eficacia y seguridad de la nueva inmunoterapia dirigida y terapias celulares en comparación con el tratamiento convencional en pacientes con Miastenia Gravis generalizada?”*.

- (P) Población: pacientes adultos diagnosticados con MG (AChR+, MuSK+ o seronegativos).
- (I) Intervención: Inmunoterapia dirigida (anti-C5, anti-FcRn, anti-CD20) y terapias CAR-T (anti-BCMA).
- (C) Comparación: Inmunosupresión clásica (glucocorticoides y ahorradores de esteroides) o placebo.
- (O) Resultados: Mejoría en escalas clínicas (MG-ADL, QMG), perfil de seguridad, ahorro de esteroides y coste efectividad.

#### **3.3 Estrategia de búsqueda y fuentes de información.**

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos bibliográficas de ciencias de la salud: PubMed/MEDLINE, Web of Science (WOS) y The Cochrane Library. Asimismo, se consultó la plataforma de apoyo a la decisión clínica UPToDate para establecer las bases fisiopatológicas y los estándares de tratamiento actuales.

Para la obtención de los artículos, se empleó un lenguaje controlado mediante descriptores MeSH y DeCS, combinados con términos en lenguaje libre y operadores booleanos (AND, OR) para captar las publicaciones más recientes.

Los términos empleados fueron: *Myastenia Gravis, Immunotherapy, Antibodies, Monoclonal, Fc Receptor, Complement C5, Neuromuscular, Rituximab, Efgartigimod, Ravulizumab, CAR-T Cell Therapy* y *BCMA*.

### **3.4 Criterios de inclusión y exclusión.**

Para garantizar la calidad metodológica y la actualidad de la revisión, se definieron los siguientes criterios:

#### **3.4.1 Criterios de inclusión:**

- Ensayos clínicos aleatorizados fases II y III (estudios ADAPT, REGAIN, CHAMPION-MG).
- Estudios de fase Ib/IIa sobre terapias avanzadas (estudios MG-001 de Descartes-08).
- Revisiones sistemáticas y actualizaciones de expertos publicadas preferentemente entre 2017 y 2026.
- Artículos en inglés y español con acceso a texto completo.

#### **3.4.2. Criterios de exclusión:**

- Estudios en modelos animales o cultivos celulares (salvo para justificación mecanística inicial).
- Reportes de casos aislados o series de casos con  $n < 5$ .
- Artículos con metodología mal definida o resultados que no incluyeran escalas de actividad de la enfermedad MG-ADL (Actividades de la Vida Diaria), QMG (Escala Cuantitativa), MGC (Escala compuesta).
- Guías clínicas obsoletas superadas por el Consenso Internacional de 2021.

### **3.5 Proceso de selección y extracción de datos.**

El proceso de selección queda documentado en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 2). Inicialmente se identificaron 915 registros. Tras la eliminación de 128 duplicados, se cribaron 787 títulos y resúmenes, excluyendo 692 que no cumplieran con la temática. De los 95 informes evaluados a texto completo, se excluyeron 76 por razones técnicas.

Finalmente, se seleccionaron 19 fuentes totales: 18 artículos de alta calidad para la síntesis cualitativa de resultados y 1 artículo de apoyo metodológico (8). La extracción de datos se realizó mediante una tabla de variables sistematizada, analizando mecanismos de acción molecular, resultados de eficacia clínica, perfiles de seguridad y evaluaciones de impacto económico.

### **3.6 Materiales.**

Los materiales analizados incluyen 19 referencias bibliográficas de máximo impacto científico, tales como:

- Ensayos clínicos pivotaes: Estudios ADAPT (5), REGAIN (12), CHAMPION-MG (6, 13) y MG-001 (17).
- Revisiones y Consensos: Nature Reviews Neurology (7), Neurology (3, 9) y Frontiers in Immunology (11).
- Fuentes de referencia clínica: UpToDate (1, 2, 4).
- Metodología: BMJ Evidence-Based Medicine (8).

## 4. RESULTADOS.

### 4.1 Tratamiento inmunosupresor clásico y sus limitaciones.

#### 4.1.1 Pilares convencionales.

El manejo terapéutico de la MG se ha basado históricamente en la modulación inespecífica del sistema inmune. Según los estándares de UpToDate y las guías internacionales, el enfoque terapéutico inicial combina el control sintomático con la inmunosupresión crónica para alcanzar el estado de “manifestaciones mínimas” (2,9).

- 1) **Glucocorticoides** (prednisona/prednisolona): constituyen la primera línea de tratamiento debido a su eficacia en la inducción de la remisión. Su inicio de acción ocurre entre las 2-3 semanas, alcanzando el efecto máximo a los 5-6 meses (2,4). Sin embargo, su uso prolongado está limitado por una toxicidad multisistémica, que incluye osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes secundaria y trastornos neuropsiquiátricos (9,11).
- 2) **Azatioprina**: es el fármaco de elección como agente ahorrador de esteroides. Aunque es eficaz para mantener la remisión a largo plazo, su principal limitación es el tiempo de latencia terapéutica, que oscila entre los 6 y 15 meses (4,10).
- 3) **Micofenolato de Mofetilo**: Actúa bloqueando la síntesis de purinas y es ampliamente utilizado por su perfil de tolerabilidad frente a la azatioprina. Presenta un inicio de acción ligeramente más rápido (6-12 meses), aunque ensayos clínicos controlados han demostrado resultados inconsistentes sobre su superioridad frente a placebo en periodos cortos de tratamiento (4).
- 4) **Inhibidores de la calcineurina** (Tacrolimus/Ciclosporina): Reservados para casos donde la azatioprina no es efectiva o está contraindicada, destacando el tacrolimus por su utilidad en pacientes con MG dependiente de glucocorticoides, aunque requiere una monitorización estrecha de la función renal y los niveles plasmáticos debido a su potencial nefrotoxicidad (4,11).

#### **4.1.2. El problema de la refractariedad.**

A pesar del arsenal terapéutico mencionado, una proporción significativa de pacientes —estimada entre el 10 % y 30 % según la literatura actual— desarrolla lo que se considera MG refractaria (7,10). Este grupo crítico se caracteriza por la incapacidad de alcanzar el estado de manifestaciones mínimas a pesar del uso de dosis adecuadas de corticoides y al menos dos agentes inmunosupresores convencionales. Asimismo, se incluyen en esta categoría a pacientes que sufren efectos secundarios intolerables que obligan a la suspensión del tratamiento o aquellos que presentan recaídas frecuentes ante cualquier intento de reducción de la medicación (7). La persistencia de una carga de enfermedad elevada en estos pacientes justifica la transición hacia las nuevas terapias dirigidas.

#### **4.1.3 Terapias de rescate tradicionales.**

En situaciones de descompensación aguda o crisis miasténica, los pilares convencionales son insuficientes debido a su lento inicio de acción. En estos casos, el recambio plasmático o la plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) actúan como “puentes” terapéuticos (10,11).

- 1) **Plasmaféresis:** Elimina directamente los anticuerpos patogénicos circulantes y factores del complemento, con un inicio de efecto entre 1 y 7 días (2).
- 2) **IGIV:** Modula la respuesta inmune y se prefiere en muchos centros por su facilidad de administración, siendo particularmente efectiva en exacerbaciones moderadas a graves (10).

Ambas intervenciones comparten una limitación fundamental: su efecto es transitorio. La mejoría suele desaparecer tras 4 a 8 semanas una vez que el sistema inmune sintetiza los autoanticuerpos, lo que refuerza la necesidad de agentes de mantenimiento más eficaces y específicos (4,10).

## **4.2 Terapias biológicas dirigidas.**

### **4.2.1 Terapias Anti-CD20.**

El rituximab es un anticuerpo quimérico que provoca la depleción selectiva de linfocitos B CD20. Su eficacia en la MG es altamente dependiente del perfil serológico del paciente (3,11). En el subtipo MG MuSK-positiva, la respuesta es excepcional. La evidencia sugiere que en estos pacientes, mediada por anticuerpos IgG4 que no fijan el complemento, el rituximab actúa eliminando los plasmablastos de vida corta que mantienen los títulos patogénicos (14). Las guías de consenso internacional ya lo posicionan como una terapia de elección temprana en este grupo (9,11).

Por el contrario, en la MG AChR-positiva, la eficacia de rituximab es objeto de debate clínico. Aunque en estudios como el RINOMAX reportaron beneficios, el ensayo BEAT-MG mostró resultados de futilidad clínica en pacientes con enfermedad leve-moderada, por lo que su uso en este grupo se reserva actualmente para casos refractarios (3,6).

### **4.2.2 Inhibidores del receptor Fc neonatal.**

La inhibición del FcRn es uno de los mecanismos más innovadores. En condiciones fisiológicas, el FcRn “protege” a la IgG que entra en las células endoteliales por pinocitosis, evitando su degradación lisosomal y reciclándola de vuelta al plasma. Esto explica por qué la IgG tiene una vida media mucho mayor (aproximadamente 21 días) que otros isótopos como IgA o IgM. Este mecanismo es tan eficiente que otras moléculas quiméricas (como etanercept) utilizan la porción Fc de la IgG precisamente para prolongar su presencia en sangre (5,7).

El estudio pivotal ADAPT demostró que el efgartigimod produce una reducción de la IgG total hasta el 70 %, lo que se traduce en una mejoría clínica significativa en el 68 % de los pacientes AChR+ (5). La principal ventaja de esta terapia es su rapidez de acción (menos de 2 semanas) y su perfil de seguridad, ya que no afecta a otras inmunoglobulinas (IgA, IgM) ni a los niveles de albúmina (5,15).

Otros agentes como el Rozanolixizumab han ampliado este espectro, demostrando eficacia no solo en pacientes AChR+, sino también en el subtipo

MuSK+, ofreciendo una alternativa para pacientes que requieren un control rápido de los síntomas sin recurrir a la plasmaféresis (10,15).

Mecanismo de acción reflejado en la figura 3.

#### **4.2.3 Inhibidores del complemento.**

La activación del sistema del complemento constituye un mecanismo patogénico crítico en la MG con anticuerpos anti-AChR positivos. La formación del complejo de ataque a membrana (MAC) provoca la destrucción de los pliegues postsinápticos y el aclaramiento de los receptores de acetilcolina (5,12).

El Eculizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la fragmentación de la proteína C5, fue el pionero en esta estrategia. Los resultados del ensayo fase 3 REGAIN demostraron que, en pacientes con MG generalizada refractaria, el eculizumab redujo significativamente la tasa de exacerbaciones (10 % frente al 24 % del placebo) y mejoró las escalas funcionales, con un efecto clínico mantenido hasta los tres años (10,12).

Posteriormente, el desarrollo de ravulizumab ha optimizado esta vía. Según el estudio CHAMPION-MG, el ravulizumab (que presenta una vida media prolongada permitiendo la administración cada 8 semanas) induce mejoras rápidas y sostenidas en la escala MG-ADL desde la primera semana de tratamiento (13). Los datos más recientes de su extensión abierta (2025) confirman su seguridad a largo plazo y su capacidad como agente ahorrador de corticoides, logrando que un 12,4 % de los pacientes suspendan por completo la prednisona (6).

### **4.3 Situaciones especiales y perfil de seguridad.**

#### **4.3.1 Manejo según perfil serológico.**

La medicina de precisión en la MG se fundamenta en la clasificación biológica del paciente según su perfil de autoanticuerpos, ya que la diana molecular determina tanto el fenotipo clínico como la respuesta terapéutica (1,11).

- ❖ **Pacientes AChR-positivos** (anti-AChR+): Representan un grupo mayoritario (80-90 %). El mecanismo patogénico principal es la

activación del complemento y la destrucción de la membrana postsináptica (1). En estos pacientes, el algoritmo incluye como pilares la piridostigmina, los corticoides y, en casos refractarios, los inhibidores del complemento (eculizumab/ravulizumab) o inhibidores del FcRn (Efgartigimod). La timentomía es una intervención recomendada en este grupo para mejorar la remisión a largo plazo, ya que el timo suele presentar centros germinales hiperplásicos que actúan como nicho de producción de autoanticuerpos (11).

- ❖ **Pacientes MuSK- positivos** (anti MuSK+): Presentan una patogenia mediada por IgG4, subclase que no activa el complemento (1). Clínicamente suelen presentar debilidad bulbar grave. Responden de forma deficiente a la piridostigmina y a la IGIV, y la timentomía no está indicada. El algoritmo terapéutico prioriza el uso temprano de rituximab (anti-CD20), debido a la alta dependencia de este subtipo de los plasmablastos y las células plasmáticas de vida corta (11).
- ❖ **Pacientes LRP4- positivos y Seronegativos**: Los pacientes con anticuerpos anti-LRP4 suelen presentar fenotipos más leves, similares a los AChR+, y se benefician de terapias inmunosupresoras convencionales. En pacientes seronegativos se recomiendan ensayos serológicos basados en células fijadas o viables (CBA) para detectar anticuerpos de baja afinidad; su manejo clínico sigue generalmente las pautas de los pacientes AChR+, siendo candidatos a inhibidores del FcRn si presentan refractariedad (1,11).

#### **4.3.2 Seguridad: Riesgos específicos y manejo en el embarazo.**

El perfil de seguridad de las nuevas inmunoterapias es superior en selectividad a los fármacos clásicos, pero conlleva riesgos específicos que deben ser monitorizados estrechamente (10).

- ❖ **Inhibidores del complemento** (Anti-C5): el riesgo más crítico es la susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas, específicamente *Neisseria meningitidis*. Es obligatorio el cumplimiento de protocolos de vacunación (serogrupos ACWY y B) y, en ocasiones, profilaxis antibiótica al inicio del tratamiento (10).

- ❖ **Terapias de depleción de células B (Anti-CD20):** el uso crónico de rituximab puede derivar en hipogammaglobulinemia severa y un aumento del riesgo de infecciones oportunistas. Aunque es infrecuente, se debe vigilar la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (10).
- ❖ **Manejo en el embarazo:** según UpToDate, se requiere un ajuste farmacológico riguroso, sin embargo, la MG no contraindica el embarazo. Los inhibidores de la colinesterasa (piridostigmina) y los glucocorticoides se consideran seguros. Agentes como el micofenolato de mofetilo y el metotrexato son estrictamente teratogénicos y deben suspenderse meses antes de la concepción. En el caso de fármacos biológicos como el rituximab, se recomienda planificar el embarazo tras un periodo de seguridad tras la última dosis, mientras que el uso de IGIV o plasmaféresis se reserva para el manejo de exacerbaciones durante la gestación debido a su nula teratogenicidad (1,10).

#### **4.4 Terapias celulares.**

##### **4.4.1 Células CAR-T dirigidas a BCMA.**

La mayoría de los tratamientos actuales fallan al no eliminar las células plasmáticas de vida larga, verdaderas “fábricas de anticuerpos”. La terapia Descartes-08 utiliza células T modificadas con ARN mensajero (ARNm) para atacar el antígeno de maduración de células B (BCMA), expresado específicamente en plasmablastos y células plasmáticas (17,18).

A diferencia de las CAR-T utilizadas en oncología, esta plataforma de ARNm no requiere quimioterapia de linfodepleción ni hospitalización, lo que permite su administración en entornos ambulatorios con un perfil de seguridad superior (16). Los datos del estudio MG-001 demuestran que el tratamiento es bien tolerado, sin casos registrados de síndrome de liberación de citoquinas o neurotoxicidad grave (17,18).

#### **4.4.2 Reajuste inmunológico y durabilidad.**

Los hallazgos publicados en 2026 en Nature Medicine (16) revelan que la terapia dirigida a BCMA induce una “poda” selectiva del autoreactoma, reduciendo citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y remodelando el repertorio de autoanticuerpos.

Un aspecto diferencial crítico de la terapia CAR-T es la durabilidad de la respuesta. El seguimiento a 12 meses del ensayo fase 2b, mostró que el 71% de los pacientes mantuvieron mejoras clínicas significativas meses después de la última infusión (18). Estos resultados sugieren que el bloqueo transitorio de BCMA mediante ARNm puede resetear la homeostasis inmunológica sin comprometer la inmunidad global ni la protección frente a vacunas, posicionándose como una estrategia potencialmente curativa para casos refractarios (16,18).

Los resultados quedan reflejados en la Tabla 2.

## 5. DISCUSIÓN.

La revisión integral de la evidencia científica actual permite afirmar que el tratamiento de la MG atraviesa un cambio de paradigma, transitando desde una inmunosupresión inespecífica hacia una medicina de precisión altamente selectiva. Este cambio se sustenta especialmente en la creciente implementación de modelos de medicina personalizada basados en el perfil serológico y el fenotipo clínico del paciente. La identificación de autoanticuerpos específicos permite seleccionar terapias dirigidas frente a mecanismos inmunopatogénicos concretos, optimizando la eficacia clínica y reduciendo la exposición innecesaria a tratamientos inespecíficos (7,11,15).

Al analizar las bases inmunopatológicas que justifican este avance, se observa que el éxito de las nuevas terapias radica en su capacidad para abordar mecanismos moleculares específicos, diferenciando claramente los subtipos de la enfermedad. En este sentido, la literatura confirma que la MG-AChR positiva se beneficia de la inhibición del complemento para prevenir el daño estructural mediado por el complejo de ataque a la membrana (5,6,12) mientras que en la MG anti-MuSK, la patogenia mediada por IgG4 obliga a enfocarse en la depleción de células B, donde el rituximab ha demostrado una superioridad clínica indiscutible frente a los fármacos convencionales (3,11,14).

Al evaluar la eficacia de estos nuevos agentes biológicos frente a los pilares terapéuticos clásicos descritos en las guías de práctica clínica (10,11), destaca una diferencia crítica en la velocidad de respuesta. Mientras que los inmunosupresores ahorradores de esteroides, como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo, presentan latencia de acción que puede extenderse hasta doce meses (9,10), terapias como el efgartigimod y el ravulizumab inducen mejoras funcionales significativas en menos de dos semanas (5,13). Esta rapidez no solo mejora el pronóstico del paciente refractario (7), sino que redefine el concepto de seguridad al ofrecer un perfil de efectos adversos mucho más favorable.

Las nuevas terapias basadas en el bloqueo selectivo del receptor Fc neonatal, permiten reducir los títulos de autoanticuerpos patogénicos sin

comprometer la inmunidad global ni los niveles de albúmina (5,15). Es importante destacar que el FcRn actúa como un receptor de reciclaje común tanto para IgG como para la albúmina, protegiendo a ambas de la degradación intracelular. Esto se debe a que los inhibidores de FcRn de última generación presentan una elevada selectividad molecular sobre el dominio de unión de la IgG, preservando parcialmente la interacción del receptor con la albúmina. De esta forma, se acelera el aclaramiento de autoanticuerpos patogénicos sin alterar significativamente la homeostasis proteica plasmática, lo que contribuye a su favorable perfil de seguridad frente a otras estrategias inmunosupresoras más inespecíficas.

Este beneficio clínico se traduce directamente en lo que la evidencia científica reciente denomina “Efecto ahorrador de esteroides”. Los datos analizados en las extensiones abiertas de los ensayos clínicos sugieren que la implementación temprana de terapias biológicas permite alcanzar el estado de manifestaciones mínimas con dosis marginales de prednisona, e incluso la suspensión total de la misma en un porcentaje relevante de pacientes (6).

Sin embargo, la integración de estas moléculas en la práctica clínica habitual enfrenta un gran desafío económico. A pesar de que los análisis de coste-efectividad sitúan a los biológicos por encima de los umbrales de sostenibilidad tradicionales, es imperativo, siguiendo a Çipi et al. (19), discutir el ahorro derivado de la reducción de crisis miasténicas, hospitalizaciones prolongadas y estancias en unidades de cuidados intensivos, factores que a menudo se infravaloran en las evaluaciones económicas iniciales (10,19).

Finalmente, al explorar las perspectivas futuras, el horizonte terapéutico se desplaza hacia la inmunomodulación definitiva mediante terapias celulares disruptivas. El desarrollo de las células CAR-T dirigidas a BCMA, como el fármaco Descartes-08, representa la vanguardia de esta investigación (17,18), planteando por primera vez la posibilidad de una remisión prolongada o de “reajuste inmunológico” sin necesidad de quimioterapia de linfodepleción (16).

Estos avances, sumados a la diferenciación de biomarcadores pronósticos y predictivos más precisos—como perfiles serológicos específicos, títulos dinámicos de autoanticuerpos o firmas inmunológicas celulares—, podrían permitir una selección terapéutica mucho más individualizada y precoz, haciendo más fácil identificar qué pacientes presentan mayor probabilidad de respuesta a inhibidores del complemento, anti-FcRn o terapias celulares avanzadas (7,15,16).

En conjunto, la evidencia disponible indica que la inmunoterapia dirigida está transformando la MG desde una enfermedad dependiente de inmunosupresión crónica inespecífica hacia un modelo de medicina personalizada capaz de modificar selectivamente los mecanismos inmunopatogénicos responsables de la enfermedad, abriendo la posibilidad futura de remisiones funcionales prolongadas e incluso de estrategias potencialmente curativas (16,18).

## 5.1 Limitaciones del estudio.

A pesar de la evidencia analizada, el trabajo presenta las siguientes limitaciones metodológicas y clínicas:

- Evidencia a largo plazo: debido a la reciente aprobación y comercialización de las terapias analizadas (especialmente los inhibidores de FcRn y las células CAR-T entre 2025 y 2026), todavía no se dispone de datos robustos sobre durabilidad de la remisión y la seguridad a largo plazo (6,16).
- Heterogeneidad de los ensayos: La variabilidad de los endpoints primarios y las escalas clínicas (MG-ADL vs QMG) dificulta la comparación directa de la eficacia entre distintas familias de biológicos, limitando la posibilidad de realizar un análisis cuantitativo o metanálisis (6,7).
- Sesgo de selección y publicación: Existe una tendencia inherente a la publicación de resultados positivos en revistas de alto impacto. Además, el acceso limitado a los datos primarios de los ensayos clínicos más recientes restringe el análisis de subgrupos específicos (19).
- Validez externa: Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes suelen estar altamente seleccionados, lo que podría no reflejar con total exactitud la respuesta terapéutica en pacientes de la práctica clínica real con múltiples comorbilidades (9,10).
- Restricción lingüística: La búsqueda se limitó a publicaciones en inglés y español. Aunque estas lenguas concentran la mayor producción científica en neurología, podría existir un sesgo de información respecto a estudios publicados en otros idiomas.

## **6.CONCLUSIONES.**

1. La MG ha dejado de considerarse una entidad uniforme; el éxito terapéutico actual depende de identificar la diana específica (AChR+, MuSK+ o SN), lo que permite abandonar el “ensayo y error”.

2. Los inhibidores de C5 (ravulizumab) y del receptor Fc neonatal (efgartigimod), han demostrado una eficacia superior a la inmunosupresión clásica por su rápido inicio de acción (<2 semanas), frente a los 6-12 meses de los inmunosupresores convencionales, siendo vitales para evitar el deterioro funcional temprano.

3. La inmunoterapia de precisión actúa como potente agente ahorrador de glucocorticoides, permitiendo reducciones drásticas de dosis e incluso la suspensión total de la prednisona, mitigando así la toxicidad sistémica crónica.

4. El principal desafío para la implementación de estas terapias es su alto impacto económico. Sin embargo, la evaluación farmacoeconómica debe considerar no solo el precio del fármaco, sino su capacidad para evitar crisis miasténicas, ingresos en unidades de cuidados intensivos y el uso crónico de terapias de rescate, factores que justifican su uso en pacientes refractarios.

5. Las perspectivas futuras se sitúan en la reprogramación del sistema inmune mediante células CAR-T dirigidas a BCMA. Los datos más recientes sugieren que esta tecnología podría inducir un “reajuste inmunológico” y una remisión duradera sin necesidad de quimioterapia previa, transformando el paradigma de una enfermedad crónica dependiente de fármacos hacia una posible remisión funcional a largo plazo.

## **7. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

### **7.1 ESTUDIO PRECI-MG: COMPARACIÓN DE LA RESPUESTA TEMPRANA ENTRE INHIBIDORES DEL FcRn Y anti-CD20 EN MIASTENIA GRAVIS REFRACTARIA.**

#### **7.2. Justificación.**

Aunque tanto los inhibidores del FcRn (efgartigimod) como los anti-CD20 (rituximab) han demostrado eficacia, no se han realizado estudios de comparación directa (head-to-head) que orienten al clínico sobre cuál elegir en pacientes AChR+ refractarios.

Dada la diferencia en sus mecanismos de acción —el bloqueo de FcRn elimina anticuerpos circulantes de forma inmediata, mientras que la terapia anti-CD20 elimina la fuente de producción linfocitaria —, es crucial determinar cuál ofrece una estabilización más rápida y duradera. Identificar la estrategia más eficiente no solo optimiza el pronóstico clínico, sino que reduce los costes derivados de hospitalizaciones prolongadas y crisis miasténicas.

#### **7.3 Hipótesis.**

El tratamiento con inhibidores del FcRn (efgartigimod) induce una respuesta clínica significativa (reducción de > 3 puntos en la escala MG-ADL) de forma más precoz (2 semanas) en comparación con el tratamiento con rituximab (12 semanas) en pacientes con MG refractaria.

#### **7.4 Objetivos.**

Principal: comparar el tiempo medio hasta alcanzar la “mejoría clínica significativa”(definida por las escalas MG-ADL y QMG).

Secundarios:

- Evaluar la tasa de eventos adversos graves en ambos grupos.
- Analizar la reducción de la dosis de corticoides a los 6 meses (efecto ahorrador de esteroides).
- Comparar el impacto en la calidad de vida mediante el cuestionario MG-QOL15r.

## **7.5 Metodología de estudio.**

Diseño: Ensayo clínico fase IV, aleatorizado, multicéntrico y de evaluador ciego (PROBE design) para minimizar sesgos en la medición de escalas funcionales.

Población: Pacientes adultos con MG generalizada (Grados II-IV de la MGFA), anti-AChR +, con respuesta insuficiente a al menos dos inmunosupresores clásicos. Se excluyen pacientes con fenotipo MuSK+ dado su beneficio superior ya contrastado con anti-CD20.

Grupos de intervención:

- Grupo A: Efgartigimod IV (10mg/kg) en ciclos de 4 semanas.
- Grupo B: Rituximab IV (esquema de 1g cada 2 semanas, dos dosis).

Variables de resultado: escalas funcionales (MG-ADL, QMG), niveles séricos de IgG total y títulos de anticuerpos anti-AChR.

## **7.6 Consideraciones éticas.**

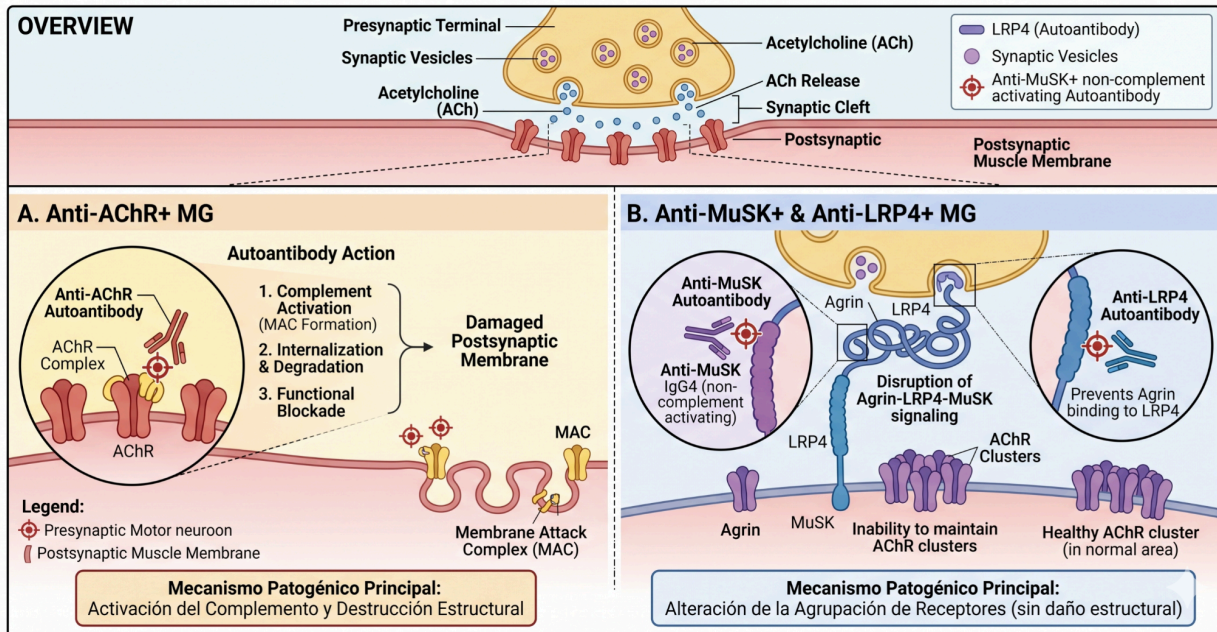
El estudio se realizará bajo los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica, mediante el consentimiento informado, garantizando la confidencialidad y seguridad y derecho a retirada del estudio en cualquier momento.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

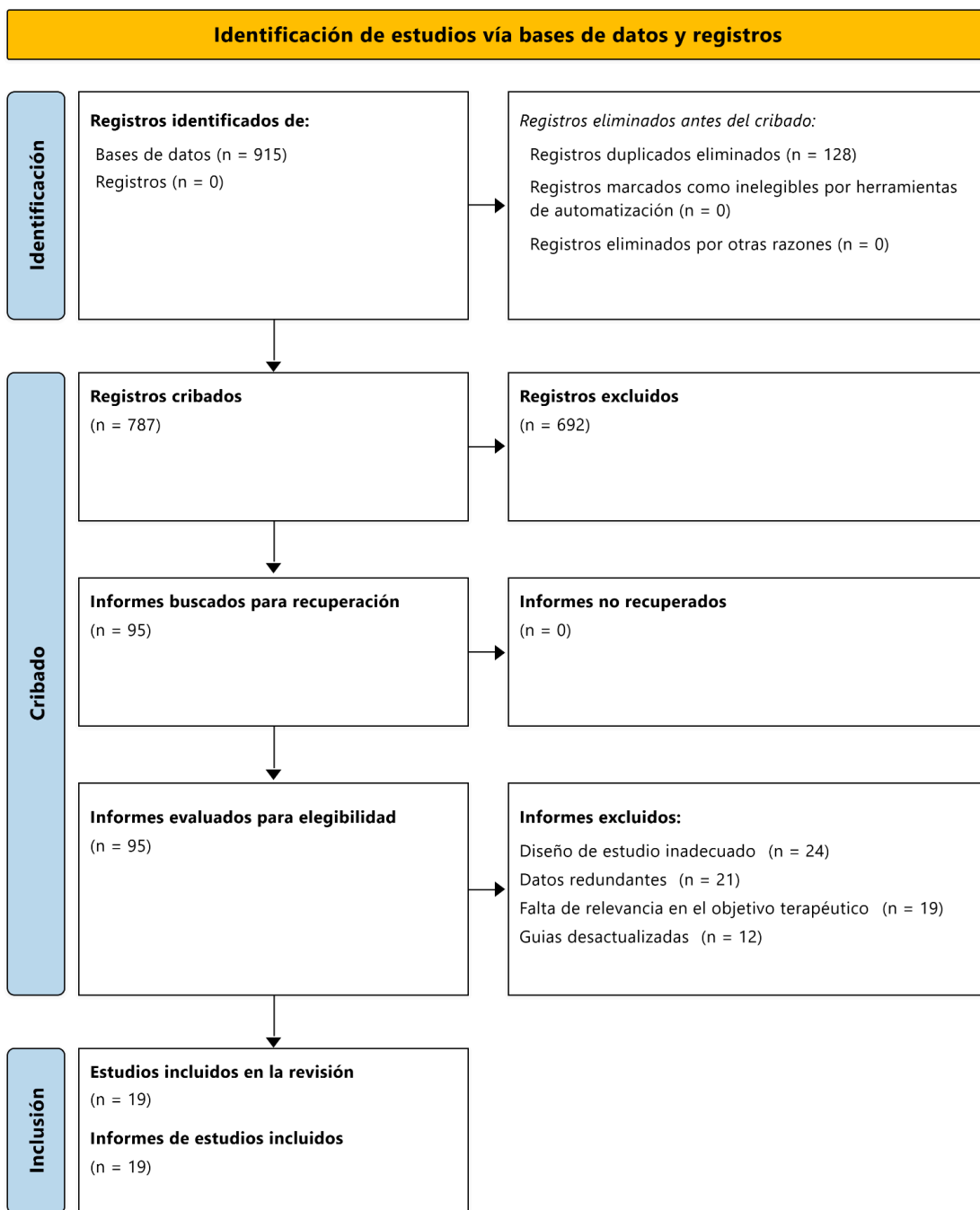
1. Bird SJ. Pathogenesis of myasthenia gravis. En: Shefner JM, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado el 27 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
2. Bird SJ. Overview of the treatment of myasthenia gravis. En: Shefner JM, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado el 13 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
3. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. Rituximab as first-line biological therapy in MuSK-antibody-positive myasthenia gravis. *Neurology*. 2022;98(24):e2440-e2449.
4. Bird SJ. Chronic immunotherapy for myasthenia gravis. En: Shefner JM, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [citado el 13 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
5. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety and efficacy of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536.
6. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid*. 2022;1(5):EVIDoa2100066.
7. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(2):67-84.
8. Luijendijk HJ. How to create PICO questions about diagnostic tests. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2021.
9. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122.
10. Rodolico C, Nicocia G, Damato V, Antonini G, Liguori R, Evoli A. Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1367-1375.
11. Vakrakou AG, Karachaliou E, Chroni E, Zouvelou V, Tzanetakos D, Salakou S, et al. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. *Front Immunol*. 2023;14:1212757.
12. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2017;16(12):976-986.

13. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *Eur J Neurol.* 2025;32(4):e70158.
14. Stathopoulos P, Kumar A, Heiden JAV, Pascual-Goñi E, Nowak RJ, O'Connor KC. Mechanisms underlying B cell immune dysregulation and autoantibody production in MuSK myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):154-165.
15. Gerischer L, Doksani P, Hoffmann S, Meisel A. New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making. *BioDrugs.* 2025;39(2):185-213.
16. Fedak RR, Ruggerie RN, Shan Y, Curvino EJ, de Sousa JF, Daniel S, et al. BCMA-directed mRNA CAR-T cell therapy for myasthenia gravis: exploratory biomarker analysis of a placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med.* 2026;32(3):1118-1130.
17. Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol.* 2023;22(7):578-590.
18. Chahin N, Sahagian G, Feinberg MH, Stewart CA, Jewell CM, Kurtoglu M, et al. Durability of Response to B-Cell Maturation Antigen-Directed mRNA Cell Therapy in Myasthenia Gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025;12(11):2358-2366.
19. Čipi F, Koloneci C, Marku A, Domi K, Tahiraj X, Malaj V, et al. Health economic evaluations of myasthenia gravis: a systematic review. *Croat Med J.* 2026;66(6):436-445.

## 9.TABLAS GRÁFICOS Y FIGURAS.



**Figura 1:** Principales dianas inmunológicas y mecanismos fisiopatológicos en la unión neuromuscular en la miastenia gravis (elaboración propia).



**Figura 2:** Diagrama del proceso de selección de fuentes de información.

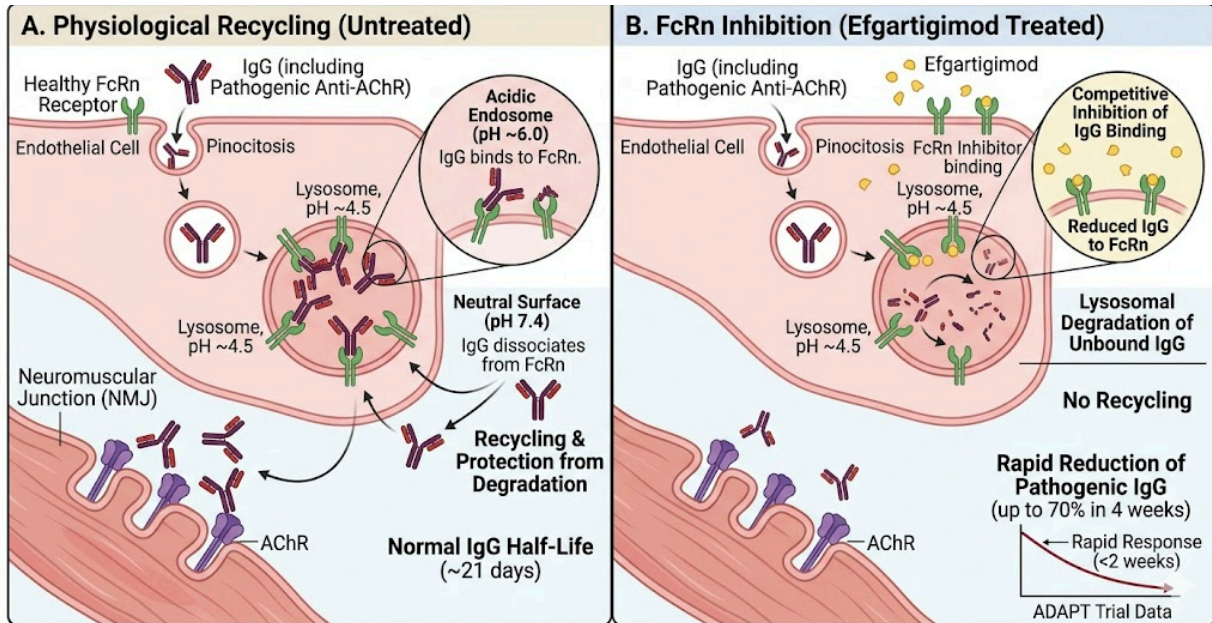
**Tabla 1.** Características generales y nivel de impacto de la bibliografía seleccionada (elaboración propia).

Título y Autores	Año	Revista / Fuente	JCR (IF)
<b>Pathogenesis of myasthenia gravis.</b> Bird SJ.	2026	UpToDate	No aplica (Base de datos)
<b>Overview of the treatment of myasthenia gravis.</b> Bird SJ.	2026	UpToDate	No aplica (Base de datos)
<b>Rituximab as first-line biological therapy in MuSK-antibody-positive myasthenia gravis.</b> Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al.	2022	Neurology	7.7 (Q1)
<b>Chronic immunotherapy for myasthenia gravis.</b> Bird SJ.	2026	UpToDate	No aplica (Base de datos)
<b>Safety and efficacy of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.</b>	2021	Lancet Neurol	46.5 (Q1)

Howard JF Jr, Brill V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al.			
<b>Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis.</b> Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al.	2022	NEJM Evid	<i>Indexada en PubMed (Sin IF)</i>
<b>Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics.</b> Dalakas MC.	2024	Nat Rev Neurol	28.2 (Q1)
<b>How to create PICO questions about diagnostic tests.</b> Luijendijk HJ.	2021	BMJ Evidence-Based Medicine	5.4 (Q1)
<b>International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update.</b> Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al.	2021	Neurology	7.7 (Q1)
<b>Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis.</b> Rodolico C, Nicocia G, Damato V, Antonini G, Liguori R, Evoli A.	2021	Neurol Sci	3.3 (Q2)

<p><b>Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease.</b></p> <p>Vakrakou AG, Karachaliou E, Chroni E, Zouvelou V, Tzanetakos D, Salakou S, et al.</p>	2023	Front Immunol	5.7 (Q1)
<p><b>Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study.</b></p> <p>Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al.</p>	2017	Lancet Neurol	46,5 (Q1)
<p><b>Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension.</b></p> <p>Vu TH, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Meisel A, Nicolle MW, et al.</p>	2025	Eur J Neurol	5.1 (Q1)
<p><b>Mechanisms underlying B cell immune dysregulation and autoantibody production in MuSK myasthenia gravis.</b></p> <p>Stathopoulos P, Kumar A, Heiden JAV, Pascual-Goñi E, Nowak RJ, O'Connor KC.</p>	2018	Ann N Y Acad Sci	4.3 (Q1)

<p><b>New and Emerging Biological Therapies for Myasthenia Gravis: A Focussed Review for Clinical Decision-Making.</b></p> <p>Gerischer L, Doksani P, Hoffmann S, Meisel A.</p>	2025	BioDrugs	5.4 (Q2)
<p><b>BCMA-directed mRNA CAR-T cell therapy for myasthenia gravis: exploratory biomarker analysis of a placebo-controlled phase 2b trial.</b></p> <p>Fedak RR, Ruggerie RN, Shan Y, Curvino EJ, de Sousa JF, Daniel S, et al.</p>	2026	Nat Med	58.7 (Q1)
<p><b>Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study.</b></p> <p>Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, Miljković MD, Chahin N, Sahagian G, et al.</p>	2023	Lancet Neurol	46.5 (Q1)
<p><b>Durability of Response to B-Cell Maturation Antigen-Directed mRNA Cell Therapy in Myasthenia Gravis.</b></p> <p>Chahin N, Sahagian G, Feinberg MH, Stewart CA, Jewell CM, Kurtoglu M, et al.</p>	2025	Ann Clin Transl Neurol	4.4 (Q2)
<p><b>Health economic evaluations of myasthenia gravis: a systematic review.</b></p> <p>Çipi F, Koloneci C, Marku A, Domi K, Tahiraj X, Malaj V, et al.</p>	2026	Croat Med J	1.8 (Q4)



**Figura 3:** Mecanismo de acción de los Inhibidores del FcRn (elaboración propia).

**Tabla 2:** Características de los principales tratamientos inmunomoduladores utilizados en la MG (elaboración propia).

<b>Terapia</b>	<b>Mecanismo de Acción</b>	<b>Perfil de Paciente Ideal, Fenotipo</b>	<b>Rapidez de Acción, Latencia</b>	<b>Eficacia Clínica Destacada</b>	<b>Principales Riesgos / Efectos Adversos</b>
<b>Prednisona</b>	Inmunosupresión inespecífica (2, 10).	Primera línea general (AChR+, MuSK-, SN) (9).	Media: Inicio 2-4 semanas a los 6 meses.	Alta tasa de remisión inicial (10).	Sistémicos: Cushing, Osteoporosis, Diabetes (13).
<b>Azatioprina</b>	Inhibición de purinas (linfocitos T/B) (15).	Mantenimiento y ahorro de esteroides (13).	<b>Muy Lenta:</b> 6 a 15 meses para efecto.	Estabilización duradera (15).	Leucopenia, hepatotoxicidad (13).
<b>Rituximab</b>	Depleción selectiva de CD20+ (10, 11).	Elección temprana en MuSK+; refractarios AChR+ (9).	<b>Media:</b> 4-8 semanas tras la infusión.	Remisión sostenida (72% en MuSK+) (6,10).	Infecciones, hipogammaglobulinemia (11).
<b>Efgartigimod</b>	Bloqueo del receptor Fc neonatal (FcRn) (5, 7).	Pacientes que necesitan mejora rápida o	Muy Rápida: < 2 semanas (desde 1ª dosis).	68% respondedores; alto impacto en calidad vida (5).	Infecciones respiratorias, cefalea (7).

		refractarios (5).			
<b>Ravulizumab</b>	Inhibición de C5 (vía terminal complemento) (6, 12).	AChR+ con alta actividad; prevención de MAC (6).	Rápida: < 2 semanas; dosis cada 8 sem (13).	Reducción del 79% en exacerbaciones graves (6).	Cefalea; riesgo crítico de meningitis (12).
<b>CAR-T BCMA</b> Descartes-08	Eliminación de células plasmáticas (16, 18).	Refractarios multirresistentes; búsqueda de remisión (17).	Variable: Respuesta en 1-3 meses.	Potencial de remisión a 12 meses sin medicación (18).	Mínimos; sin toxicidad CAR-T clásica (17).

